DE L'ORGANOTAXIE

par G. D. BELONOVSKY et A. A. MILLER.

(Section bactériologique de l'Institut d'État pour le perfectionnement des médecins, Leningrad.)

I. Les travaux exécutés au laboratoire du professeur Belonovsky depuis 1921 ont clairement démontré que le mécanisme à l'aide duquel la vaccinothérapie produit son effet thérapeutique consiste dans la provocation d'une réaction locale spécifique. Cette réaction arrive même lorsque le lieu de l'injection du vaccin se trouve aussi loin que possible du foyer de l'infection. Par conséquent, il faut supposer que le vaccin injecté, par suite de la chimiotaxie, se dirige, au moins partiellement, vers le foyer sensibilisé, et y produit une réaction spécifique.

Or, il en est réellement ainsi, on peut le prouver aussi bien par ses considérations *a priori* qu'expérimentalement.

a) La réaction locale tuberculinique peut être provoquée par une quantité de tuberculine égale, par exemple, à 0 milligr. 001. Si l'on tient compte de ce que cette quantité est délayée, dans l'organisme d'un homme adulte, par cinq litres de sang, on arrive à une solution tellement homéopathique de la tuberculine qu'elle ne peut plus provoquer une réaction spécifique quelconque (par exemple, la cutiréaction). Les considérations *a priori* nous disent que toute, ou presque toute la tuberculine injectée se concentre dans les foyers tuberculeux.

b) *Les expériences.* Si lon ajoute au vaccin un indicateur quelconque, par exemple alun de fer, et si l'on injecte un pareil vaccin ferreux sous la peau d'un animal qui a dans le péritoine un petit sac de collodion contenant une culture (en bouillon) du même microbe, on pourra trouver dans la région du péritoine, en dehors de la réaction spécifique, des traces assez con-

sidérables de fer, tandis que dans les expériences de contrôle, où on injecte seulement le fer, ou un vaccin ferreux d'un microbe non correspondant, on n'arrive pas à constater la présence du fer dans les foyers sensibilisés.

Ces expériences ont permis de parler de la « chimio-vaccinothérapie », c'est-à-dire de l'addition au vaccin de matières chimiothérapeutiques. Une large expansion en Russie, d'un vaccin gonococcique à l'urotropine est un résultat de ces expériences (1). Peut-être l'application des vaccins tels que les iodovaccins (Ranque et Senez), les vaccins formolisés (Coste), les sulfovaccins (Bergern et Vagram) etc., est-elle due également au principe expliqué ci-dessus (2).

Très intéressantes sont les expériences du bactériologue danois Walbur (3). Il a trouvé que le typhus des souris, donnant 100 p. 100 de cas mortels, donne 100 p. 100 de guérisons, si l'on injecte aux souris infectées des vaccins avec les solutions de manganèse, d'une concentration définie [le manganèse ou le vaccin seuls donnent également 100 p. 100 de cas de mort].

II. Déjà d'anciens travaux sortis de l'Institut Pasteur et d'autres laboratoires (de Metchnikoff, Délezenne, Besredka, Métalnikoff, Landstein, Belonovsky et autres), concernant les citotoxines, parlent de la spécificité de leur action. Même si cette spécificité est incomplète, toujours on trouve que les sérums spécifiques exercent une action spécifique, en premier lieu, sur les éléments cellulaires correspondants.

Ce sont ces considérations qui ont permis de supposer que, quand on mélange les émulsions de différents organes avec différentes matières chimiques et quand on injecte ce mélange aux animaux, on observera la concentration de ces matières chimiques dans les organes dont les émulsions ont servi à la préparation du mélange, car il faut considérer le tissu des organes correspondants comme rendu sensible aux cellules de cet organe.

(1) Belonovsky. *Vratchebnoïé Délo*, 1923; le même : *Deut. med. Woch.*, nº 18; 1924 : *Journ. of Immunology*, nº 6, 1926, Kalinine : *Journ. pour le perfectionnement des médecins*, nº 11, 1925.

(2) L'urotropine a été adoptée d'après la proposition du prof. Bruck. *Klin. Woch.*, 1922.

(3) *Seuchenbekämpfung*, 3, nºs 5 et 6, 1926.

Afin de vérifier l'hypothèse susmentionnée, nous avons entrepris une série d'expériences. D'abord, nous avons essayé les mélanges des émulsions des organes avec les sels du fer, comme d'une matière qu'on découvre facilement dans les tissus des organes; ensuite ces mélanges des émulsions des organes avec des couleurs : le carmin et le bleu tripan ; enfin, des émulsions des organes avec le salicylate de soude. La constatation de ces matières dans les organes qui ont servi aux expériences était faite sur les coupes des organes et par l'analyse chimique des extraits tirés des organes. Plusieurs expériences ont été faites avec l'application d'une analyse chimique des cendres de ces organes.

Il y eut en tout 64 expériences avec des souris, 20 avec des cobayes et 8 avec des lapins.

Les émulsions des organes étaient préparées de la façon suivante. L'animal était tué par l'éther, les organes étaient enlevés stérilement, lavés, broyés avec du sable dans un mortier, délayés dans l'eau physiologique. Après avoir agité dans l'appareil avec des matières chimiques ou des couleurs, l'émulsion ainsi préparée est placée dans une étuve pour douze heures. Avant l'injection elles étaient secouées encore une fois. Les expériences provisoires ont établi que les doses de 0,003 pour le cerveau, de 0,001 pour les testicules et les poumons, et de 0,1 pour les autres organes, peuvent être appliquées sans que l'animal (la souris) en périsse. Quand ces doses sont plus élevées, les animaux succombent, car il est connu que les émulsions des organes sont toxigènes (Brown et Allen, Jackonssohn et autres).

La quantité d'alun de fer introduite a été également déterminée (expériences avec des souris).

INTRODUCTION en cent. cubes	CONCENTRATION du fer en p. 100	RÉSULTAT
0,5	10	La souris est morte après 1 heure.
0,5	1	La souris est morte après 3 h. 1/2.
1,0	0,09	La souris est morte après 18 heures.
0,5	0,09	La souris est morte après 36 heures.
0,25	0,09	La souris est restée vivante.

Ainsi, pour les expériences avec l'alun de fer, on prenait,

pour l'injection, 0 c. c. 25 du mélange contenant la quantité sus-indiquée de tissu, dans une solution d'alun de fer (0,09 p. 100).

L'émulsion était introduite dans la veine et dans le péritoine. L'injection était répétée après vingt-quatre heures; douze heures après l'injection, l'animal était tué.

En calculant les doses on tenait compte du poids de l'animal.

TABLEAU I. — **Expériences avec l'alun de fer sur des souris.**

SOURIS nos	ORGANE AVEC L'ÉMULSION AUQUEL ÉTAIT INTRODUIT Fe	PRÉSENCE DE Fe DANS LES ORGANES			
		Foie	Rate	Cerveau	Testicule
11	Foie.	+++	++	—	—
12	Cervelle.	+	++	++	—
13	Rein.	+	—	—	—
14	Testicule.	+	—	+	+++ capsule.
15	Rate.	+	++++	—	—
16	Fe seul.	+	+	—	—
17	Animal à l'état normal.	+	+	—	—

La détermination de la présence du fer se faisait sur les coupes (technique : alcool, frigorification, quinze minutes dans un mélange de 20 p. 100 K^2 Fe CH^8 et de 1 p. 100 HCl); les coupes étaient examinées dans la glycérine sans y mettre de couleur, puisque ces dernières masquaient souvent Fe. En cas de présence de Fe on observait une coloration bleuâtre diffuse et des dépôts bleu verdâtres.

Ainsi qu'on le voit dans le tableau ci-dessous, le fer était souvent observé dans d'autres organes, mais toujours dans une quantité considérablement moindre. Des expériences analogues ont été faites avec K^4 Fe^2 CH^8 (la dose pour l'injection : 0,25 d'une solution à 1 p. 100) et ont donné des résultats analogues. Quand on traite les animaux peu de temps après l'injection (quinze à soixante minutes), on ne trouve pas le dépôt spécifique du fer.

Quand on injectait Fe avec l'émulsion des testicules on ne trouvait pas de Fe dans le tissu même des testicules, tandis que la capsule des testicules donnait une réaction de Fe nettement exprimée.

Expériences avec des couleurs. — Convaincus, de cette manière, de la présence d'une concentration spécifique des sels solubles de Fe, nous avons entrepris des expériences avec des couleurs colloïdales, en nous servant, dans ce but, du carmin et du bleu de tripan. Après une injection répétée de ces matières on observe, comme on le sait, d'abord une coloration diffuse du tissu conjonctif des organes; ensuite, après vingt-quatre heures, des dépôts granulaires se forment, d'abord dans le foie, ensuite dans la rate, dans les poumons, etc. (Goldemann, Aschoff, Kions, Anitchkoff et autres). Il nous était intéressant de voir comment devait se produire le dépôt de la couleur quand on injecte cette dernière avec l'émulsion des organes.

Expériences avec le carmin. — Le carmin pour la coloration *in vivo* était injecté dans le péritoine aux doses de 0,2 à 1 cent. cube d'une solution de 1/2 p. 100 jusqu'à 4 fois, avec des intervalles de deux, trois jours. Les animaux étaient tués vingt-quatre heures après la dernière injection. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau II.

Animal n^os	Organe avec l'émulsion auquel était introduit le carmin	Présence du carmin dans les organes					
		Rein	Foie	Rate	Cœur	Poumon	Cervelle
25	Rein.	++++	+	+	—	—	—
26	Foie.	++	++++	+	—	—	—
27	Cervelle.	+	—	—	—	—	++
28	Rate.	+	+	+++	—	—	—
29	Carmin seul.	++	+	—	—	—	—

++++, +++, ++, + représentent les différents degrés du dépôt de la couleur.

La détermination de la présence du carmin se faisait sur les organes; les morceaux des organes étaient inclus dans la celloïdine et colorés partiellement avec du bleu de métylène. Les coupes étaient placées dans du baume de Canada.

Ainsi qu'on le voit sur le tableau II, il se produisait une concentration spécifique nette. La coloration et le dépôt du carmin se

faisaient également dans les autres organes de la région du péritoine, mais à un degré moindre. (Planche IV. Fig. I et Fig. Ia).

Expériences avec le bleu de tripan (tripanbleu). — Nous avons employé pour les injections faites à des souris, 0 c. c. 5 d'une solution à 1 p. 100 de bleu de tripan mélangée avec l'émulsion des organes (v. plus haut). Les injections dans le péritoine se répétaient quatre fois, avec des intervalles de deux, trois jours. Vingt-quatre heures après la dernière injection les souris étaient tuées. Les résultats obtenus sont notés dans le tableau III.

Tableau III.

Souris nos	Organe avec l'émulsion auquel était introduite la couleur	Présence du bleu de tripan dans les organes					
		Rein	Foie	Rate	Cœur	Poumon	Cervelle
34	Rate.	++	+	+	?	++	−
35	Foie.	+	++++	+	±	+	−
36	Rein.	++++	++	−	−	+	−
37	Poumon.	+	±	?	−	+	−
38	Cœur.	+	+	+	++++	−	−
39	Cervelle.	+	+	±	−	−	++
40	Couleur.	−	+	±	±	−	−

La présence du bleu de tripan était recherchée sur les coupes. Dans ces expériences le dépôt spécifique de la couleur s'est montré également d'une façon nette. Cette dernière est perceptible sous la forme d'une coloration diffuse et, principalement, sous la forme de cellules bleues. Grâce à ses particules infimes cette couleur se propage dans l'organisme plus facilement que le carmin, et nous le voyons déjà dans les organes du thorax. Dans ces expériences le dépôt de la couleur se trouve dans presque tous les organes, mais il est moins net que dans les organes avec l'émulsion desquels était introduite la couleur.

Expériences avec le bleu de tripan et le cerveau. — Vu que, dans nos premières expériences, nous n'avions pas obtenu, avec cette couleur, les résultats attendus, le travail avec des souris a été intensifié. Cinq souris ont reçu chacune 0 c. c. 5

d'émulsion de cerveau (v. plus haut) dans une solution de 1 p. 100 de bleu de tripan, tous les jours pendant une semaine. Comme résultat nous avons observé l'apparition de cellules bleues sur les couches supérieures du cerveau. Pour contrôler ce résultat on examinait les souris chez lesquelles était introduite la couleur seule, ou la couleur mélangée avec l'émulsion d'autres organes (v. tableau III). Dans aucun des cas nous n'avons observé la présence de pareilles cellules bleues. Et il faut ajouter que, même dans les cas réussis, un résultat positif n'a été obtenu que chez 3 souris sur 5. (Planche IV. Fig. II et Fig. IIa).

Les expériences faites avec des cobayes ont donné des résultats plus constants et plus nets. Pendant cinq jours, on introduisait journellement à ces cobayes, dans le péritoine, 0 c. c. 5 d'une solution de 1/2 p. 100 de la couleur et d'alun de fer mélangée avec l'émulsion du cerveau. Ainsi toutes ces expériences nous donnent des preuves incontestables *d'une organotaxie* spécifique.

* * *

Pour éprouver la valeur objective de nos résultats, nous nous sommes adressé aux méthodes colorimétriques pour la détermination de Fe et de salicylate de soude dans les différents organes des animaux après l'injection de leurs solutions mélangées avec l'émulsion de différents organes. Ces expériences ont été faites sur les cobayes. Les mélanges étaient introduits une seule fois en quantité de 1 cent. cube d'une solution de 10 p. 100 de $K^4Fe^2CN^6$ et de la même quantité et concentration de salicylate de soude avec l'émulsion de l'organe. Les animaux étaient tués deux heures après et leurs organes examinés d'après le procédé du professeur Borissoff, développé par Kouteladze notamment : on laissait les organes dans une étuve pendant vingt-quatre heures, les extraits centrifugés étaient examinés quant à leur réaction colorée, dans un milieu alcalin. Nous n'avons pas obtenu des colorations très marquées dont parle Loutchinine (peut-être grâce au peu de temps écoulé avant la mise à mort de l'animal), de sorte que nous n'avons pas eu l'occasion de comparer les différents degrés des réactions positives, mais leur différence d'avec les réactions négatives obtenues dans les expériences de contrôle était principalement

visible. Les résultats peuvent être présentés dans le tableau suivant :

TABLEAU IV.

	REIN	FOIE	CERVELLE	RATE
Réaction des organes normaux à Fe et au salicylate de soude.	—	—	—	—
Organes du cobaye traité avec l'émulsion de cerveau + salicylate de soude.	—	+	+	+
La même chose + $K^4Fe^2CN^6$. .	—	—	+	—
Organes du cobaye traité avec l'émulsion de rein + salicylate de soude	+	+	—	+
La même chose + $K^4Fe^2CN^6$. .	+	—	—	—

+, réaction colorée positive ; —, réaction négative.

Ce tableau confirme les résultats obtenus (si l'on compare les résultats d'après les colonnes verticales). L'obtention, dans ces expériences, de résultats positifs dans le foie et dans la rate avec le salicylate de soude ne présente rien d'étonnant, puisque, à juger par les expériences de Loutchinine (1), ces organes absorbent fortement le salicylate de soude.

* * *

Pour conclure, on peut mentionner les données obtenues par l'analyse chimique des extraits de cobayes, traités par les méthodes sus-indiquées. Après avoir brûlé une quantité définie de l'organe, les cendres étaient dissoutes dans l'acide sulfurique, la quantité de fer dans la solution était déterminée par le procédé colorimétrique.

TABLEAU V.

	CERVELLE p. 100	FOIE p. 100
Organes normaux	0,040	0,2
Organes de l'animal traité par Fe seul	0,034	1,5
Organes de l'animal traité par Fe + l'émulsion de l'organe correspondant.	0,15	3,5

(1) LOUTCHININE. *Journ. Médic. de Moscou*, n° 6, 1925.

Les chiffres obtenus avec les organes normaux correspondent aux données obtenues par Georghegan pour le cerveau (0,01, 0,018 p. 100) et par Lapicque pour le foie (0,4 p. 100) chez des animaux adultes.

*
* *

Pour terminer, nous mentionnerons les expériences faites avec les tumeurs cancéreuses des rats. Ces expériences ont été faites par le Dr Nicolsky, en partie dans notre laboratoire et en partie dans la section des cancers du professeur N. N. Petroff (Hôpital Metchnikoff). Elles ont donné des résultats très convaincants dans la direction qui nous intéresse. Les expériences ont été faites avec six séries de rats blancs, adultes, cancéreux. On introduisait aux rats de contrôle, dans le péritoine, une solution au bleu de tripan, d'une consistance de 1 p. 1.000 à 1 p. 100 (1 cent. cube), et aux animaux servant à l'expérience la même quantité de la même solution de couleur, mais mélangée avec l'émulsion de la tumeur cancéreuse. L'injection se faisait deux à quatre fois, avec des intervalles de deux, trois jours ; vingt-quatre heures après la dernière injection l'animal était tué. Or, les rats auxquels était injectée la couleur seule se présentaient comme également et faiblement colorés, tandis que, après l'injection de la couleur mélangée avec l'émulsion de la tumeur, toute la tumeur du rat avait une couleur bleue très prononcée, se distinguant de toute son ambiance colorée faiblement. La coloration était particulièrement intense dans la capsule. La coloration, sans aucune injection nouvelle, se maintenait pendant une huitaine de jours. (Planche IV. Fig. III et Fig. IIIa).

Ainsi, toutes les données coïncident. On peut parler d'une force de concentration plus ou moins grande, mais la concentration spécifique — l'organotaxie — nous semble prouvée. La présente investigation ne touche pas les questions de la structure histologique : quelles sont les cellules qui manifestent une tendance plus grande à l'organotaxie, quels sont les changements observés dans la structure, etc., questions qu'on rencontre en étudiant l'appareil réticulo-endothélial ; toutes ces questions feront l'objet d'une investigation ultérieure.

*
* *

Comment faut-il s'expliquer le mécanisme d'une pareille concentration élective? D'abord, il y peut avoir lieu la chimiotaxie positive des cellules apparentées, ou plutôt des substances apparentées albumineuses, qui emportent avec elles la matière chimique ajoutée. Quelles sont les substances qu'on peut transporter de cette façon dans les organes, nous ne saurions le dire actuellement. Les anciennes expériences concernant la chimiovaccinothérapie ont démontré qu'on ne peut pas associer n'importe quelle matière chimique à un vaccin microbien. Ainsi, par exemple, l'optochine peut être facilement transportée dans les foyers bactériens quand on l'associe aux pneumocoques et méningocoques, mais ne se transporte pas aux gonocoques, évidemment parce qu'elle ne s'unit pas à l'antigène du gonocoque.

Nous pouvons confirmer l'existence d'une chimiotaxie positive entre les cellules apparentée par les intéressantes expériences de Born (1). Il reconstituait des amphibies coupées en les appliquant l'une à l'autre. Malgré le fait que les tissus ne concordaient pas, la reconstitution se faisait comme si le tissu conjonctif recherchait un autre tissu conjonctif et s'unissait à lui, les muscles s'unissaient aux muscles, les organes aux organes homologues. On peut considérer ces phénomènes comme des manifestations de l'organotaxie. Les expériences qui nous intéressent éclairent les faits trouvés par Levaditi et Nicolau (2) au sujet du bismoxyl : le bismuth, mélangé avec l'extrait de foie, exerce une action spécifique de beaucoup plus forte qu'une simple solution de bismuth. Si l'on admet que dans les cas de la syphilis le foie devient l'un des organes les plus atteints, le mécanisme du renforcement de l'action du bismuth devient considérable, puisqu'il se concentre principalement dans le foie.

On peut admettre encore d'autres processus qui, à côté de l'organotaxie, conditionnent l'agglomération particulière de substances chimiques. On peut imaginer que tel organe donné

(1) *Arch. f Entwicklungsgesch.*, n° 4, 1897.
(2) Ces *Annales*, n° 3, 1924.

absorbe telle substance donnée à un degré supérieur parce qu'il se trouve dans un état d'irritation provoqué par l'action d'antitoxines spécifiques formées pendant l'injection des émulsions des organes correspondants.

Le travail de Khorochko (1) nous montre qu'après l'injection à un animal, l'émulsion du cerveau, on observe dans sa cervelle des changements analogues à ceux qui se produisent pendant l'application du sérum citotoxique spécifique.

Les cellules se trouvant dans un état d'irritation absorbent davantage les matières colorantes et autres [Siegmund (2), Anitchkoff (3)].

On peut citer encore un exemple où, visiblement, joue un rôle le phénomène que nous sommes en train d'étudier : c'est la vaccination contre la rage. Le virus de la rage se trouve principalement dans le tissu nerveux. En nous servant pour la vaccination de l'émulsion du tissu nerveux, nous atteignons notre but plus sûrement qu'en employant une autre matière quelconque, ou bien le tissu de l'animal malade : le virus de la rage, uni à la substance nerveuse, s'élance avec la plus grande force dans la substance également nerveuse qui est le lien principal de la présence du virus.

En nous référant aux expériences indiquées ci-dessus nous voudrions pouvoir faire les déductions suivantes :

1° L'injection à des animaux des couleurs colloïdales et de quelques matières chimiques (fer, salicylate de soude) mélangées avec des émulsions de différents organes produit une concentration élective de la matière chimique introduite dans l'organe avec l'émulsion duquel elle a été introduite;

2° On peut admettre un mécanisme double, d'un côté, la chimiotaxie positive des cellules apparentées (l'organotaxie), et d'un autre côté, l'absorption intensifiée des matières par les cellules de l'organe se trouvant dans un état d'irritation grâce à l'action des citotoxines spécifiques.

(1) *Thèse*, Kharkov, 1913.
(2) *Münch. med. Woch.*, n° 1, 1923.
(3) *Klin. Woch.*, n° 38, 1921.

LÉGENDE DE LA PLANCHE IV

Fig. I. — Rate d'une souris après l'injection du carmin.

Fig. I*a*. — Rate d'une souris après l'injection du carmin + émulsion de la rate.

Fig. II. — Cerveau d'une souris injectée avec trypanbleu.

Fig. II*a*. — Cerveau d'une souris injectée avec [trypanbleu + émulsion du cerveau.

Fig. III. — Cancer d'un rat après injection du trypanbleu (*t*).

Fig. III*a*. — Cancer d'un rat après injection du trypanbleu + émulsion du cancer.

Fig. I

Fig. I a

Fig. II

Fig. II a

Fig. III

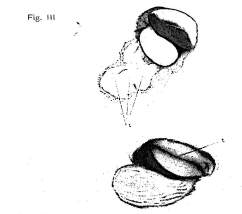


Fig. III a